

Een zes maanden durend gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch fase II/III-onderzoek naar de veiligheid, verdraagzaamheid en effectiviteit van telcagepant (MK-0974) voor de preventie van menstruele migraine bij vrouwelijke patiënten met episodische migraine

Gepubliceerd: 04-06-2010 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

• De veiligheid testen van het onderzoeksgeneesmiddel, telcagepant (MK0974) • Nagaan hoe veilig het onderzoeksgeneesmiddel telcagepant (MK0974) is als het wordt gebruikt om migraine bij de menstruatie te voorkomen. • Nagaan hoe goed het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hoofdpijnen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34533

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK0974-065

Aandoening

- Hoofdpijnen

Synoniemen aandoening

hoofdpijn, migraine

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Merck;Sharp & Dohme B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: menstruatie, migraine, MK0974-065, telcagepant

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. De effectiviteit van telcagepant 140 mg 1 dd op 7 dagen per maand beoordelen in vergelijking met placebo voor de preventie van migraine gedurende de onderzoeksperiode bij vrouwelijke patiënten met menstruatie-gerelateerde migraine of puur menstruele migraine.
2. De verdraagbaarheid en veiligheid van telcagepant 140 mg 1 dd gedurende 7 dagen per maand bestuderen voor de preventie van migraine bij vrouwelijke patiënten met episodische migraine.

Secundaire uitkomstmaten

1. De effectiviteit van telcagepant 140 mg, 1 dd, gedurende 7 dagen per maand, beoordelen in vergelijking met placebo, voor de preventie van migraine bij vrouwelijke patiënten met menstruatie-gerelateerde migraine.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Calcitonin gene-related peptide (CGRP) is een krachtige neuropeptide waarvan

men veronderstelt dat deze een belangrijke rol speelt in de vroege fases van de pathogenese van migraine. De CGRP-concentraties in de craniale circulatie zijn tijdens een migraineaanval verhoogd en CGRP zelf blijkt migraine in gang te zetten. Kaliumtelcagepant (hierna telcagepant genoemd) is een krachtige, selectieve competitieve antagonist van de CGRP-receptor bij mensen en wordt ontwikkeld voor acute behandeling van migraine.

Telcagepant is onderzocht in 5 voltooide dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken naar effectiviteit bij acute migraine. In deze onderzoeken bleek telcagepant migrainepijn en bijkomende verschijnselen effectief te verlichten en werd het over het algemeen goed verdragen. In drie effectiviteitsstudies fase III bleek zowel 140 mg als 280 mg effectiever te zijn dan placebo, gemeten op basis van pijnvrij na 2 uur, pijnverlichting na 2 uur, 2-24 uur aanhoudend pijnvrij, fotofobie, fonofobie en misselijkheid, en was het effectief bij patiënten die eerder slecht op triptanen hadden gereageerd. Daarnaast veroorzaakt telcagepant geen vasoconstrictie en ging het niet gepaard met de bijwerkingen die bij patiënten die triptanen gebruiken kunnen worden gezien, zoals pijn op de borst, druk op de borst, paresthesie, benauwdheid op de keel en asthenie.

Bij 60% van de vrouwelijke patiënten nemen de migraineaanvallen rond de menstruatie toe. Triptanen blijken effectief te zijn voor kortdurende (mini-)profylaxe van menstruele migraine als ze 5-6 dagen rond de menstruatie worden ingenomen. Met triptanen is een vermindering van de frequentie van migraine ter grootte van 15-25% ten opzichte van placebo waargenomen. De eerste aanwijzingen dat telcagepant mogelijk een profylactisch effect heeft, is gezien in de studies naar acuut effect. In de effectiviteitsstudie waarbij zolmitriptan als actieve controle werd gebruikt gaf telcagepant ongeveer dezelfde mate van pijnvrijheid en pijnverlichting na 2 uur als zolmitriptan. Maar telcagepant bleek langer te werken. In het onderzoek naar veiligheid op lange termijn waren er aanwijzingen dat telcagepant de hoofdpijnfrequentie verlaagde. Bij de patiënten die 2 uur na toediening van de eerste dosis pijnvrij waren, kwam de migraine met telcagepant minder vaak binnen 24 uur terug (een verkennend eindpunt) dan met rizatriptan. Deze bevindingen, samen bezien, doen vermoeden dat telcagepant mogelijk een profylactisch effect heeft tegen migraine, zelfs als het elke maand een korte periode wordt gebruikt. Tot slot vertoonde zowel telcagepant 140 mg als 280 mg 2 dd in de migraineprofylaxestudie, hoewel de studie vroegtijdig werd gestopt, een nominaal significante ($p < 0.02$) verlaging van de hoofdpijnfrequentie na 1 maand behandeling in vergelijking met placebo.

Tijdens de klinische ontwikkeling van telcagepant werden verhogingen van aminotransferases waargenomen. De gegevens maken aannemelijk dat de manier waarop telcagepant wordt toegediend (hoe vaak en hoe lang) het klinisch risico bepaalt. De huidige studie is opgezet om nadere ervaring op te doen in klinisch onderzoek als telcagepant wordt gebruikt in de verwachte maximale toedieningsfrequentie per maand voor de acute behandeling van migraine. De grote steekproef in deze studie geeft meer inzicht in het risico op verhoging van het

aminotransferase ten opzichte van de algemeen gemelde frequentie. Voor een uitgebreidere toelichting; zie de sectie "belasting en risico".

Doel van het onderzoek

- De veiligheid testen van het onderzoeksgeneesmiddel, telcagepant (MK0974)
- Nagaan hoe veilig het onderzoeksgeneesmiddel telcagepant (MK0974) is als het wordt gebruikt om migraine bij de menstruatie te voorkomen.
- Nagaan hoe goed het onderzoeksgeneesmiddel telcagepant (MK0974) migraine bij de menstruatie kan voorkomen in vergelijking met een placebo.

Onderzoeksopzet

Dit is een 6 maanden durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd parallelgroeponderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid en effectiviteit van telcagepant 140 mg voor de preventie van menstruele migraine. Patiënten die bij het screeningbezoek (bezoek 1) in aanmerking komen, worden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar telcagepant 140 mg of placebo eenmaal daags voor het slapengaan op 7 opeenvolgende dagen, te beginnen aan het begin van elke menstruatie. Patiënten komen zo snel mogelijk na afloop elke 7-daagse periode naar het onderzoekscentrum terug voor nazorg. In geval van voortijdige beëindiging van de studie voor een patient, zal deze verzocht worden langs te komen bij het onderzoekscentrum voor een laatste bezoek. Na alle bezoeken is er tevens een follow-up telefoongesprek. Alle nazorgprocedures worden verricht volgens de Study Flow Chart.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoeksgeneesmiddel wordt verstrekt als tabletten telcagepant 140 mg of gelijkend placebo. Patiënten krijgen 6 maanden lang elke maand op 7 opeenvolgende dagen voor het slapengaan een dagelijkse dosis telcagepant 140 mg of placebo, te beginnen aan het begin van de menstruatie. Als een patiënt prodromale verschijnselen heeft die het begin van de menstruatie betrouwbaar voorspellen, mogen ze 3 dagen voor het begin van de menstruatie het onderzoeksgeneesmiddel gaan innemen.

Inschatting van belasting en risico

Zie antwoord bij E9.

Tijdens de klinische ontwikkeling van telcagepant werden verhogingen van aminotransferases tot 3 maal boven het normale bereik waargenomen. De meeste verhogingen werden waargenomen in een onderzoek naar migraineprofylaxe, die vroegtijdig werd stopgezet vanwege zorgen om de aminotransferase-verhogingen. Bij de uiteindelijke analyse bleek dat deze bevindingen op of na minstens 2 weken na behandeling met telcagepant 280 mg of 140 mg tweemaal daags optraden. Twee van deze verhogingen waren aanzienlijk en gingen gepaard met verschijnselen die bij acute hepatitis hadden kunnen passen. Bij elk

waargenomen geval keerde de concentratie aminotransferase naar normaal terug toen het geneesmiddel werd stopgezet en klinische tekenen/symptomen verdwenen. Deze bevindingen werden gedaan onder omstandigheden die kwalitatief en kwantitatief anders waren dan die bij het verwachte gebruik van telcagepant voor acute, intermitterende migraine. Met name was bij continue dagelijkse toediening de duur van de therapie langer en de concentratie geneesmiddel in plasma hoger dan bij intermitterende toediening (de verwachte situatie waarin acute intermitterende migraine wordt behandeld) van hetzij 140 mg of 280 mg. Op grond van gegevens in de veiligheidsdatabase voor telcagepant is het aannemelijk dat bij gebruik op minder dan 14 opeenvolgende dagen therapie aminotransferases niet sterker stijgt dan wat bij andere therapieën te verwachten valt.

De gegevens maken aannemelijk dat de manier waarop telcagepant wordt toegediend (hoe vaak en hoe lang) het klinisch risico bepaalt. Plasmaconcentraties bij dagelijkse toediening van telcagepant zijn hoger dan concentraties na eenmalige toediening van die dosis. Patiënten in de migraineprofylaxestudie werden, gezien het tweemaaldaagse toedieningschema, blootgesteld aan continu hogere circulerende concentraties geneesmiddel dan in de studies met intermitterende doses. Het is dus mogelijk dat concentraties circulerend geneesmiddel en duur van de behandeling een rol kunnen hebben gespeeld bij de verhogingen van het aminotransferase.

De huidige studie is opgezet om nadere ervaring op te doen in klinisch onderzoek als telcagepant wordt gebruikt in de verwachte maximale toedieningsfrequentie per maand voor de acute behandeling van migraine. In dit onderzoek wordt gekeken naar de toediening van 140 mg op 7 opeenvolgende dagen per maand. De grote steekproef in deze studie geeft meer inzicht in het risico op verhoging van het aminotransferase ten opzichte van de algemeen gemelde frequentie.

Omdat de verhoging in aminotransferases een ernstige bijwerking zou kunnen zijn in deze studie, zullen de leverenzymen van de patiënten in dit onderzoek zorgvuldig worden gecontroleerd indien de patiënten bijbehorende symptomen vertonen.

Contactpersonen

Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
NL

Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiënte is/heeft:

1. ≥ 18 jaar op het moment van screening.
2. vrouw met een regelmatige maandelijkse menstruatiecyclus (22 tot 32 dagen) gedurende minstens de afgelopen 3 menstruaties.
3. een voorgeschiedenis van migraine met of zonder aura gedurende ≥ 3 maanden en met ≥ 2 migraineaanvallen per maand in de 2 maanden voor de screening.
4. hoofdpijn bij minstens 2 van de afgelopen 3 menstruaties.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënte is/heeft:

1. basilaire of hemiplegische migraine.
2. in een van de afgelopen 3 maanden voor de screening op meer dan 15 dagen van die maand medicijnen tegen acute hoofdpijn gebruikt.
3. gebruikt profylactische migrainemedicatie en de voorgeschreven dagelijkse dosis is in de 4 weken voor de screening veranderd.

4. heeft een voorgeschiedenis van leverziekte(n).
5. Consumeert 3 of meer alcoholische drankjes per dag.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-08-2010
Aantal proefpersonen:	150
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	not applicable
Generieke naam:	tecagepant

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	24-06-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register

Ander register

EudraCT

CCMO

ID

begin juni op [clinical trials.gov](https://clinicaltrials.gov)

EUCTR2010-019288-13-NL

NL32161.058.10